

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-44810

⑮ Int.Cl.⁴
A 61 K 9/48
// A 61 J 3/07

識別記号 庁内整理番号
6742-4C
7132-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)3月4日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 腸溶性軟カプセル

⑯ 特 願 昭59-166916

⑰ 出 願 昭59(1984)8月9日

⑱ 発 明 者	山 口 洋	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	漆 崎 文 男	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	奈 良 正 人	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	大 槻 智 宏	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	青 木 律 子	東京都豊島区高田3丁目24番1号	大正製薬株式会社内
⑲ 出 願 人	大正製薬株式会社	東京都豊島区高田3丁目24番1号	
⑳ 代 理 人	弁理士 北川 富造		

明 細 書

許請求の範囲第1項に記載の腸溶性軟カプセル。

1. 発明の名称

腸溶性軟カプセル

2. 特許請求の範囲

(1) 架橋性多糖類またはこれと助剤からなる非ゼラチン系基剤により形成したシームレス外皮膜を2価以上の陽イオンにより硬化させた腸溶性軟カプセル。

(2) 前記架橋性多糖類がアルギン酸ナトリウムである特許請求の範囲第1項に記載の腸溶性軟カプセル。

(3) 前記架橋性多糖類が低メトキシルペクチンである特許請求の範囲第1項に記載の腸溶性軟カプセル。

(4) 前記2価の陽イオンがカルシウム・イオンである特許請求の範囲第1項に記載の腸溶性軟カプセル。

(5) 前記助剤が水溶性多価アルコールである特

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、腸溶性軟カプセルに関し、更に詳しくは非ゼラチン系腸溶性軟カプセルに関する。

従来の技術

従来、腸溶性軟カプセルとしては、ゼラチン基剤の軟カプセルをホルマリン処理するか腸溶性物質でコーティングしたもの、または腸溶性高分子化合物を基剤として軟カプセル化したものなどがあるが、その作業性または外皮膜の性状は満足すべきものではなかった。

これらの腸溶性軟カプセルの欠点を改善するものとして、ゼラチンと水溶性多価アルコールまたは、その誘導体からなる基剤に低メトキシルペクチンまたはアルギン酸ナトリウムを配合し、シームレスカプセル化後2価以上の陽イオンで硬化させた腸溶性軟カプセルが開示された(特開昭58-172313)。

発明が解決しようとする問題点

しかしながら、この腸溶性軟カプセルは、基剤にゼラチンを使用しているため、低メトキシルベクテンまたはアルギン酸ナトリウムと、ゼラチンとの配合比に厳しい制約があって、その制約の範囲外では作業性が悪くなったり、あるいは外皮膜の腸溶性を損ない、保存安定性を低下させるなどの支障がある。また、その製造工程において、二重液滴法を利用して核物質をシームレス・カプセルに封入するには基剤の加温融解が必要となる。製造したてのシームレス・カプセルは、その外皮膜が粘稠、軟弱でこのままでは水の作用を受けやすいので、直ちに架橋硬化液により外皮膜を架橋硬化して、シームレス・カプセルを腸溶化させることができない。従って、このシームレス・カプセルを油性冷却液中に投じて外皮膜を冷却硬化させ、これを一旦系外に取り出した後でなければ、次の架橋硬化（腸溶化）の工程に移行できない。すなわち、この腸溶性軟カプセルの製造においては、作業の中断を伴い、一貫して連続作業を行な

トリウム、カルシウム含有アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸アンモニウムなどのアルギン酸水溶性塩；エステル化度20～45%の低メトキシルベクテンなどである。

助剤とは、カプセル外皮膜の性状を改善するための添加剤をいい、外皮膜に可塑性を付与し、また腸溶速度をコントロールする。たとえば、水溶性多価アルコール類、グリセロール脂肪酸エステル類、アセチル化モノグリセライド類、フタル酸エステル類、クエン酸エステル類などを挙げることができるが、好ましくは、グリセロール、エリスリトール、アラビトール、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレングリコール、ポリエチレングリコールなどの2～6価の多価アルコール；アセチン、ジアセチン、トリアセチンなどのグリセロール脂肪酸エステルなどである。

非ゼラチン系基剤とはゼラチンを全く含まない基剤をいう。基剤は前記架橋性多糖類の水溶液またはこれに助剤を加えたものをいう。必要に

うことができないので、製造コストの増大を招くという欠点がある。

問題点を解決するための手段

本発明者は、この腸溶性軟カプセルの欠点を解消すべく鋭意研究の結果、配合上支障を招きやすいゼラチンを全く使用せず、2価以上の陽イオンにより架橋硬化する架橋性多糖類またはこれと助剤よりなる基剤を用いることにより、作業を中断することなく性状がすぐれた腸溶性軟カプセルを製造できることを見出し、本発明を完成した。

本発明の軟カプセルは、架橋性多糖類またはこれと助剤からなる非ゼラチン系基剤により形成したシームレス外皮膜を2価以上の陽イオンにより硬化させた腸溶性軟カプセルである。

本発明において、架橋性多糖類とは、後記の2価以上の陽イオンによって架橋されて硬化する水溶性の多糖類をいう。たとえば、細胞間粘質多糖類、D-ガラクトロン酸の $\alpha 1 \rightarrow 4$ 結合からなる酸性多糖類など、または、これらの塩や誘導体を挙げることができるが、好ましくはアルギン酸ナ

ジに更に常用の着色剤、充填剤、滑剤、矯味矯臭剤などを加えることができる。核物質をシームレスに被覆してシームレス軟カプセルの外皮膜を形成し、後記2価以上の陽イオンによって架橋されて硬化し、腸溶性外皮膜になる。

2価以上の陽イオンとは、生理学的に許容することができる金属のイオンであって、たとえば、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、鉄、アルミニウムなどを使用できるが、カルシウム・イオンが最も好ましい。

カルシウム・イオンを賦与する化合物としては塩化カルシウム、酢酸カルシウム、水酸化カルシウム、第一リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、乳酸カルシウムなどの水溶性カルシウム塩があるが、好ましくは塩化カルシウムである。

本発明の軟カプセルにおいては、基剤は架橋性多糖類の適宜の濃度の水溶液またはこれと適宜の量の助剤からなる。たとえば、アルギン酸ナトリウムならば基剤の1～10重量%、好ましくは2

～6重量%；低メトキシルペクチンならば基剤の1～20重量%，好ましくは10～15重量%用いる。助剤を用いる場合は、基剤の10重量%以下で、架橋性多糖類の0.5～5重量%用いる。基剤は前記の2個以上の陽イオンを含む架橋硬化剤によって架橋されて硬化し、腸溶性の皮膜となる。架橋硬化剤として、前記2個以上の陽イオンを賦与する化合物を1～30%，好ましくは5～10%を含む水溶液を用いる。

架橋性多糖類のみからなる基剤は作業性が良好で、得られた外皮膜の耐水性がきわめて大である。従って、基剤の濃度を適宜増減することによって外皮膜の厚さを加減し、腸における溶解時間を調整することができる。

また、架橋性多糖類と助剤からなる基剤は、外皮膜の耐水性が架橋性多糖類のみからなるものよりも小さくなる。従って、助剤の添加量を適宜増減することによって、腸における溶解時間を調整することができる。

本発明の軟カプセルは油性または水性の核物質

を内蔵することができる。

油性の核物質は、油性薬物（たとえば、エリスロマイシン、エリスロマイシンエチルサクシネート、エリスロマイシンラクトビオネートベロビノール、エリスロマイシンラクリルサルフェート、ベントキシフィリン、ニトロフラントイン、ニコチノイルアンチピリン、アスピリン、リン酸ピリドキサル、ビタミンA油、酢酸レチノール、エルゴカルシフェロール、酢酸トコフェロール、リボフラビン、ニフェジピンなど）を油脂類（たとえば、ゴマ油、トウモロコシ油、大豆油、ナタネ油、オリーブ油、ヤシ油、落花生油、硬化油などの植物油；魚油、牛脂、豚脂、羊油などの動物油）、ロウ類（たとえば、カーナバロウ、パームロウ、さとうきびロウ、ミツロウ、サラシミツロウ、羊毛脂、モンタンロウなど）、グリセロール中鎖脂肪酸エステル（たとえば、サンソフトNo700P-2（商品名、モノエステル体、太陽化学製）、パナセート810（商品名、トリエステル体、日本油脂製）などの単独または2種以上の混合物と

混融することにより調製する。

水性の核物質は、水性薬物（たとえば、塩化カリウム、チオラ、L-アスパラギン酸カリウム、メチルシステイン、マンデル酸ヘキサミン、プロトガルフィリンナトリウム、ブホルミン、フラジオマイシン、キモトリブシン、セアブローセ8、プロメライン、ATP-2Na、FDA、塩酸エフェドリン、アスコルビン酸、塩酸チアミン、リン酸ピリドキサル、塩酸ピリドキシンなど）を水溶性多価アルコール（たとえば、グリセロール、エリスリトール、ソルビトール、ポリエチレングリコールなど）、水溶性セルロース誘導体（たとえば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースなど）などの水溶液に混溶することにより調製する。

本発明の軟カプセルは、たとえば次の方法で製造することができる。

(1) 基剤の調製

架橋性多糖類またはこれと助剤を所定量秤取し、湯浴上で加温しながらこれに精製水を少量ずつ添

加しながら溶解し、所定濃度に達したら室温まで冷却し、必要があればその他の添加剤を加えて透明粘稠な基剤を調製する。

(2) 核物質の調製

① 油性核物質の調製

油脂類、ロウ類、グリセロール中鎖脂肪酸エステル類などを所定量秤取し、湯浴上で加温しながら溶解し、室温近くまで冷却してから所定量の油性薬物を添加して均一に混合または溶解し、油性核物質を調製する。

② 水性核物質の調製

水溶性多価アルコール、水溶性セルロース誘導体などを所定量秤取し、湯浴上で加温しながら精製水の必要量の9%を少量ずつ添加して溶解し、生成した粘稠液を室温まで放冷する。これに所定量の水性薬物を添加して均一に混合または溶解し、精製水の残量を加えて水性核物質を調製する。

(3) 軟カプセルの製造

① 同軸二重ノズルを備えたシームレス軟カプセル製造機（たとえば、グローベックス社製シーム

レス軟カプセル製造機 Mark II など) を使用する。

同軸二重ノズルの外側ノズルには基剤を通し、内側ノズルに核物質を通し、下方の油性キャリアー(たとえば、大豆油、ナタネ油、トウモロコシ油などの植物油；流動パラフィン類；バナセート 810、サンソフト No. 700 P-2 などのグリセロール中鎖脂肪酸エステル類など)と架橋硬化剤とが重なった二層に向けて基剤と核物質を同時に押し出す。油性キャリアーと架橋硬化剤は常温に保ってあればよく、冷却しておく必要はない。

②基剤が低粘度の場合には、前記二重ノズルの先端を油性キャリアーの上方に保ち、基剤と核物質を前記二重のノズルの先端から滴々と空中に滴下させる。

空中で生成した二重液滴は空中を落下する間にほぼ球状となり、油性キャリアーの中を落下する間に更にその形状を整える。油性キャリアーの下層の架橋硬化剤をかなり強く攪拌すると、油性キャリアーと架橋硬化剤との界面においては、油性キャリアーが逆さの円錐状となって架橋硬化剤に

くいとむ。すなわち、中央部では油性キャリアーが渦巻いて垂れ下り、周囲では架橋硬化剤が盛り上って来る。二重液滴は落下の勢いと中央部の渦巻きの吸引力とによって、油性キャリアーの界面を突き抜けて架橋硬化剤中に容易に移行する。

(氣中落下方式)

③基剤が高粘度の場合には、前記二重ノズルの先端を油性キャリアーの中に浸し、油性キャリアーを下方に向けて環流しながら前記二重ノズルの先端から基剤と核物質を同時に油性キャリアー中に送り出す。この二重液は油性キャリアーの流れによって引き伸ばされた後、切断されて二重液滴が生成し、油性キャリアー中を移動して行く途中で球状に整形される。下層の架橋剤を軽く攪拌すると、②と同様の現象が生じ、二重液滴は送り出しの勢いと中央部の渦巻きの吸引力とによって油性キャリアーの界面を突き抜けて架橋硬化剤中に移行する。(液中落下方式)

④前項②または③で架橋硬化剤に移行した二重液滴を1〜30分間そのままに保ち、その外皮膜

を架橋して硬化する。これを取り出して水洗いし、変形を防ぐため比較的低温(20〜40℃で、1〜3日間、好ましくは2日間乾燥して本発明の腸溶性軟カプセルを同軸二重ノズルの径を変化させるか、または基剤や核物質の粘性を変化させることにより任意の径、好ましくは0.5〜1.1mmの径の腸溶性軟カプセルを製造することができる。

たとえば、同軸二重ノズルを使用する場合には、内側ノズルの径を0.5〜0.8mm、外側ノズルの径を1〜1.7mmにすることにより径0.5〜1.4mmの腸溶性軟カプセルを得ることができる。

作 用

本発明の軟カプセルは水および局方第1液には溶解せず、局方第2液にのみ溶解する性質を有する。

以下、試験例を挙げて本発明の作用を具体的に説明する。

試験例

基剤と核物質は下記処方とし、内径2〜8mmの

内側ノズルと内径7〜17mmの外側ノズルとからなる同軸二重ノズルを用い、実施例1または実施例2に準じて試料の軟カプセルを調製し、これについて第10改正日本薬局方の崩壊試験を行った。

その結果を次表に示す。

処 方

試 料		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
成分(重量%)											
基 剤	アルギン酸ナトリウム	3	3.5	4	4.5	5	3	3.5	4	4.5	5
	グリセリン	5	5	5	5	5					
	水	92	91.5	91	90.5	90	97	96.5	96	95.5	95
	計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
核 物 質	酢酸トコフェロール					50					
	大豆油					40					
	オラシンクロウ					10					
	計					100					

崩壊試験(分)

試料 試験液	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
局方第Ⅰ液	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
局方第Ⅱ液	3	4	4	5	7	4	5	10	14	15

(註)

—: 2時間溶解せず

本発明の効果

本発明の軟カプセルは、局方第Ⅰ液には2時間以内に溶解することなく、局方第Ⅱ液には短時間で溶解するというすぐれた腸溶性を有するばかりか、油性核物質も水性核物質も内蔵することができるという汎用性を有する。

また、基剤にゼラチンを全く含まないため、その外皮膜は耐湿性がすぐれていて長期の保存が可能であり、製造上は配合の制約が少なく、作業性が良好で、しかも中間製品を途中で系外に出すことなく製品の仕上がりまで一貫した連続作業を行

なうことが可能であるから、製造コストを著しく低減させることができる。

従って、本発明の軟カプセルは腸溶性軟カプセルとして利用することができる。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例 1

(1) アルギン酸ナトリウム5gを湯浴上で加温しながら精製水9.5gを少しずつ添加して溶解し、室温まで冷却して基剤を調製した。

(2) パナセート8.10 1.7g, サンソフトM700P-2 4.0g, サラシミツロウ3gを湯浴上で加温溶解し、これを室温近くまで冷却してからエリスロマイシン4.0gを添加して油性核物質を調製した。

(3) 前項(1), (2)で得た基剤と油性核物質を用い、内径1mmの内側ノズルと内径1.5mmの外側ノズルからなる同軸二重ノズルを備えたグローベックス

社製シームレス軟カプセル製造機MarkIIを使用し、油性キャリアーは、20℃の大豆油、架橋硬化剤は20℃の5%塩化カルシウム水溶液を用い、架橋硬化時間を5分として液中落下方式でシームレス軟カプセルを製造した。

硬化した軟カプセルを取出して流水で水洗いし、20℃で3日間乾燥して径1mmの軟カプセルを得た。

実施例 2

(1) アルギン酸ナトリウム2.5g, グリセリン5gおよびソルビトール5gを均一に混合し、湯浴上で加温しながら精製水87.5gを少しずつ添加して溶解し、室温まで冷却して基剤を調製した。

(2) 大豆油8.0g, サラシミツロウ2.0g, リン酸ピリドキサル1.0gを用い、実施例1(2)に準じて油性核物質を調製した。

(3) 前項(1), (2)で得た基剤と油性核物質を用い、内径2mmの内側ノズルと内径8mmの外側ノズルからなる同軸二重ノズルを備えたシームレス軟カプ

セル製造機MarkIIを使用し、油性キャリアーは20℃の流動性パラフィン、架橋硬化剤は20℃の5%塩化カルシウム水溶液を用い、架橋硬化時間を10分として液中落下方式でシームレス軟カプセルを製造した。

硬化した軟カプセルを取出して流水で水洗いし、20℃で3日間乾燥して径5mmの軟カプセルを得た。

実施例 3

(基 剤)

アルギン酸ナトリウム	2.5g
グリセリン	3.5g
ソルビトール	4.0g
精 製 水	90.5g

(油性核物質)

酢酸トコフェロール	5.0g
大 豆 油	4.0g
サラシミツロウ	1.0g
酢酸レチロール	1,000,000. IU

前記組成の基剤と油性核物質を用い、実施例2に準じて処理し、径5mmの軟カプセルを得た。

実施例 4

(1) (基 剤)

アルギン酸ナトリウム	3g
グリセリン	3g
ソルビトール	3g
精製水	91g

実施例2(1)に準じて基剤を調製した。

(2) ヒドロキシプロピルセルロース5gとグリセリン20gを湯浴上で加温しながら精製水56gを少しずつ添加して溶解し、室温まで放冷して粘稠液を得た。

これに塩酸エフェドリン50mgを添加し、精製水14gを加えて水性核物質を調製した。

(3) 前項(1)、(2)で得た基剤と水性核物質を用い、内径2mmの内側ノズルと内径7mmの外側ノズルからなる同軸二重ノズルを備えたシームレス軟カプセル製造機MarkⅡを使用し、実施例2(3)に準じて

て処理し、径4mmの軟カプセルを得た。

実施例 5

(基 剤)

アルギン酸ナトリウム	3g
グリセリン	2g
ソルビトール	5g
精製水	80g

(水性核物質)

アスコルビン酸	10g
塩酸チアミン	2g
塩酸ピリドキシン	0.5g
グリセリン	20g
ヒドロキシプロピルセルロース	2g
精製水	30g

前記組成の基剤と水性核物質を用い、内径0.5mmの内側ノズルと内径1.1mmの外側ノズルからなる同軸二重ノズルを備えたシームレス軟カプセル製造機MarkⅡを使用し、実施例2(3)に準じて処理し、径0.5mmの軟カプセルを得た。

実施例 6

(基 剤)

低メトキシルベクチン	10g
ソルビトール	6g
精製水	84g

(油性核物質)

エルゴカルシフェロール	50,000 IU
酢酸トコフェロール	0.5g
酢酸レチノール	1,000,000 IU
リボフラビン	1g
大豆油	30g
サランミツロウ	10g

前記組成の基剤と油性核物質を用い、内径10mmの内側ノズルと内径17mmの外側ノズルからなる同軸二重ノズルを備えたシームレス軟カプセル製造機MarkⅡを使用し、実施例2(3)に準じて処理し、径14mmの軟カプセルを得た。

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北 川 富 造